

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TAMLOS Combo 0,5 mg/0,4 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg dutasterida in 0,4 mg tamsulozinijevega klorida (kar ustreza 0,367 mg tamsulozina).

Pomožni snovi z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje sledi lecitina (lahko vsebuje sojino olje) in približno 103 mg propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Zdravilo TAMLOS Combo so podolgovate, trde kapsule, velikosti št. 0EL, ki merijo približno 24,2 mm x 7,7 mm, z rjavim telesom in bež pokrovčkom z napisom C001, odtisnjenim s črnilom.

Ena trda kapsula vsebuje pelete tamsulozinijevega klorida s prirejenim sproščanjem, bele do belkaste barve, in eno svetlo rumeno, podolgovato, mehko želatinsko kapsulo dutasterida, napolnjeno s prozorno tekočino.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmernih do hudih simptomov benigne hiperplazije prostate (BHP).

Zmanjšanje tveganja za akutno retenco urina (ARU) in potrebe po kirurškem posegu pri bolnikih z zmernimi do hudimi simptomi BHP.

Za informacije o učinkih zdravljenja in populacijah bolnikov v kliničnih preskušanjih glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli (vključno s starejšimi bolniki)

Priporočeni odmerek zdravila TAMLOS Combo je ena kapsula (0,5 mg/0,4 mg) enkrat na dan.

Kadar je to primerno, se za poenostavitev zdravljenja lahko zdravilo TAMLOS Combo uporabi kot zamenjava za sočasno uporabo dutasterida in tamsulozinijevega klorida v obstoječem dvotirnem zdravljenju.

Kadar je klinično primerno, se lahko pretehta možnost neposrednega prehoda z monoterapije z dutasteridom ali tamsulozinijevim kloridom na zdravilo TAMLOS Combo.

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko kombinacije dutasterid/tamsulozin ni bil raziskan. Prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni predvidena (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko kombinacije dutasterid/tamsulozin ni bil raziskan, zato je pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Uporaba zdravila TAMLOS Combo je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Kombinacija dutasterid/tamsulozin je kontraindicirana pri pediatrični populaciji (mlajši od 18 let) (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

za peroralno uporabo

Bolnikom je treba naročiti, naj kapsulo pogoltnejo celo, in sicer vsak dan približno 30 minut po istem dnevnem obroku. Kapsul se ne sme žvečiti ali odpreti. Ob stiku z vsebino kapsule dutasterida, ki je v trdi ovojnici kapsule, lahko pride do draženja ustne in žrelne sluznice.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo TAMLOS Combo je kontraindicirano pri:

- bolnikih, ki so preobčutljivi na dutasterid, druge zaviralce 5-alfa reduktaze, tamsulozin (vključno s tistimi, pri katerih je prišlo do angioedema zaradi tamsulozina), sojo, arašide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- ženskah, otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.6);
- bolnikih z anamnezo ortostatske hipotenzije;
- bolnikih s hudo okvaro jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi možnega povečanja tveganja za pojav neželenih dogodkov (vključno s srčnim popuščanjem) je treba kombinirano zdravljenje predpisati le po natančni oceni koristi in tveganj ter po razmisleku o drugih možnostih zdravljenja, vključno z monoterapijami.

Rak prostate in visokostopenjski tumorji

Študija REDUCE je bila štiriletna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, v kateri so preučevali učinek dutasterida v odmerku 0,5 mg na dan pri bolnikih z velikim tveganjem za raka prostate (vključno z moškimi, starimi od 50 do 75 let, s koncentracijo prostatičnega specifičnega antigena [PSA – *prostate-specific antigen*] 2,5–10 ng/ml in negativno biopsijo prostate 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) v primerjavi s placebom. Rezultati te študije so pokazali večjo pojavnost raka prostate z Gleasonovim indeksom 8–10 pri moških, ki so prejeli dutasterid (n = 29, 0,9 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (n = 19, 0,6 %). Povezava med dutasteridom in rakom prostate z Gleasonovim indeksom 8–10 ni jasna. Zato je treba pri moških, ki jemljejo zdravilo TAMLOS Combo, redno opravljati preglede za odkrivanje raka prostate (glejte poglavje 5.1).

Prostatični specifični antigen

Serumska koncentracija PSA je pomemben dejavnik pri odkrivanju raka prostate. Zdravilo TAMLOS Combo po 6 mesecih zdravljenja povzroči, da se povprečne serumske koncentracije PSA zmanjšajo za približno 50 %.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo TAMLOS Combo, je treba po 6 mesecih zdravljenja ponovno določiti izhodiščne vrednosti PSA. Nato se priporoča redno spremljanje vrednosti PSA. Vsako potrjeno povečanje od najmanjše vrednosti PSA med zdravljenjem z zdravilom TAMLOS Combo lahko pomeni prisotnost raka prostate ali nesodelovanje pri zdravljenju z zdravilom TAMLOS Combo. Takšno povečanje je treba natančno ovrednotiti, tudi če so vrednosti še vedno znotraj normalnega razpona za moške, ki ne jemljejo zaviralcev 5-alfa reduktaze (glejte poglavje 5.1). Pri interpretaciji vrednosti PSA pri bolnikih, ki jemljejo dutasterid, je treba za primerjavo uporabiti predhodne vrednosti PSA.

Ko se določi nova izhodiščna vrednost, zdravljenje z zdravilom TAMLOS Combo ne ovira uporabe PSA kot orodja za pomoč pri diagnozi raka prostate.

Celokupna serumska koncentracija PSA se vrne na izhodiščno raven v 6 mesecih po prenehanju zdravljenja. Razmerje med prostim in celokupnim PSA ostane nespremenjeno tudi pod vplivom zdravila TAMLOS Combo. Če zdravnik izbere odstotek prostega PSA kot pomoč pri odkrivanju raka prostate pri moških, ki jemljejo zdravilo TAMLOS Combo, te vrednosti predvidoma ni potrebno prilagajati.

Pri bolnikih je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom TAMLOS Combo ter redno po uvedbi zdravljenja izvajati digitalni rektalni pregled in druge preiskave za odkrivanje raka prostate ali drugih stanj, ki lahko povzročijo enake simptome kot BHP.

Srčno-žilni neželeni dogodki

V dveh štiriletnih kliničnih preskušanjih je bila pojavnost srčnega popuščanja (sestavljen izraz za poročane dogodke, predvsem primarnega srčnega popuščanja in kongestivnega srčnega popuščanja) nekoliko višja pri bolnikih, ki so jemali kombinacijo dutasterida in antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa₁, v prvi vrsti tamsulozina, kot pri bolnikih, ki te kombinacije niso jemali. Vendar pa je bila pojavnost srčnega popuščanja v vseh skupinah, ki so jemali učinkovino, manjša kot v skupini s placebom, pa tudi drugi podatki, ki so na voljo za dutasterid ali antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa₁, ne podpirajo zaključka o večjih srčno-žilnih tveganjih (glejte poglavje 5.1).

Neoplazija dojke

Pri moških, ki so jemali dutasterid, so bili v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila zabeleženi redki primeri raka dojke. Vendar pa epidemiološke študije niso pokazale povečanega tveganja za pojav raka dojke pri moških ob uporabi zaviralcev 5-alfa reduktaze (glejte poglavje 5.1). Zdravniki morajo bolnikom naročiti, naj jih takoj obvestijo o kakršnih koli spremembah prsnega tkiva, kot so zatrdline ali izcedek iz bradavice.

Okvara ledvic

Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 10 ml/min) je potrebna previdnost, saj uporaba pri teh bolnikih ni bila raziskana.

Hipotenzija

Ortostatska: Tako kot pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev alfa₁ se lahko tudi med zdravljenjem s tamsulozinom zniža krvni tlak, kar lahko v redkih primerih povzroči sinkopo. Bolnike, ki začnejo zdravljenje z zdravilom TAMLOS Combo, je treba opozoriti, naj ob prvih znakih ortostatske hipotenzije (omotica, šibkost) sedejo ali ležejo, dokler simptomi ne minejo.

Da bi čim bolj zmanjšali možnost nastanka posturalne hipotenzije, morajo biti bolniki pred uvedbo zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5 – *phosphodiesterase type 5*) hemodinamsko stabilni na terapiji z antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa₁.

Simptomatska: Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa, vključno s tamsulozinom, in zaviralcev PDE5 (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Tako antagonist

adrenergičnih receptorjev alfa₁ kot zaviralci PDE5 so vazodilatatorji, ki lahko znižajo krvni tlak. Sočasna uporaba teh dveh skupin zdravil lahko povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5).

Medoperacijski sindrom ohlapne šarenice

Med operacijo katarakte so pri nekaterih bolnikih, ki so se trenutno ali predhodno zdravili s tamsulozinom, opažali medoperacijski sindrom ohlapne šarenice (IFIS – *intraoperative floppy iris syndrome*, ki je različica sindroma majhne zenice). IFIS lahko poveča tveganje za očesne zaplete med operacijo in po njej. Zdravila TAMLOS Combo zato ni priporočljivo vpeljati bolnikom, pri katerih je predvidena operacija katarakte.

Pri predoperativnem pregledu morajo kirurgi, ki operirajo katarakto, in oftalmološke ekipe preveriti, če se bolnik, predviden za operacijo katarakte, zdravi ali se je v preteklosti zdravil z zdravilom TAMLOS Combo, da lahko zagotovijo izvedbo ustreznih ukrepov za obvladanje IFIS med operacijo.

Prenehanje jemanja tamsulozina 1–2 tedna pred operacijo katarakte naj bi v posameznih primerih pomagalo, toda korist in ustrezen čas prenehanja zdravljenja pred operacijo katarakte še nista ugotovljena.

Kapsula, ki pušča vsebino

Dutasterid se absorbira skozi kožo, zato se morajo ženske, otroci in mladostniki izogibati stiku s kapsulami, ki puščajo vsebino (glejte poglavje 4.6). Če pride do stika z vsebino kapsule, je treba prizadeto mesto takoj umiti z milom in vodo.

Zaviralci CYP3A4 in CYP2D6

Sočasna uporaba tamsulozinijevega klorida z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazolom) ali v manjši meri z močnimi zaviralci CYP2D6 (npr. paroksetinom) lahko poveča izpostavljenost tamsulozinu (glejte poglavje 4.5). Zato tamsulozinijevega klorida ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A4, previdnost pa je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo zmerne zaviralce CYP3A4, močne ali zmerne zaviralce CYP2D6, kombinacijo zaviralcev CYP3A4 in CYP2D6 ter pri tistih, za katere je znano, da slabo presnavljajo s CYP2D6.

Okvara jeter

Pri bolnikih z boleznijo jeter uporaba kombinacije dutasterid/tamsulozin ni bila raziskana. Pri uporabi zdravila TAMLOS Combo pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2, 4.3 in poglavje 5.2).

Zdravilo TAMLOS Combo vsebuje propilenglikol in natrij

To zdravilo vsebuje približno 103 mg propilenglikola v eni kapsuli.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja kombinacije dutasterid/tamsulozin z drugimi zdravili niso izvedli. Naslednje navedbe vsebujejo informacije, ki so na voljo za posamezni učinkovini.

Dutasterid

Za informacije o zmanjšanju serumskih koncentracij PSA med zdravljenjem z dutasteridom in o smernicah v zvezi z odkrivanjem raka prostate glejte poglavje 4.4.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko dutasterida

Dutasterid se večinoma izloča s presnovo. Študije *in vitro* kažejo, da njegovo presnovo katalizirata encima CYP3A4 in CYP3A5. Uradne študije interakcij z močnimi zaviralci CYP3A4 niso bile izvedene, vendar pa so bile pri majhnem številu bolnikov, ki so bili v farmakokinetični populacijski študiji sočasno zdravljeni z verapamilom ali diltiazemom (zmerna zaviralca CYP3A4 in zaviralca P-glikoproteina), ugotovljene večje serumske koncentracije dutasterida kot pri drugih bolnikih, in sicer pri sočasnem

zdravljenju z verapamilom v povprečju za 1,6-krat in pri sočasnem zdravljenju z diltiazemom v povprečju za 1,8-krat.

Dolgotrajna uporaba dutasterida v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (npr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol in ketokonazol v peroralni obliki) lahko poveča serumske koncentracije dutasterida. Nadaljnjo zaviranje 5-alfa reduktaze zaradi povečane izpostavljenosti dutasteridu ni verjetno, vendar pa je pri pojavu neželenih učinkov treba razmisliti o zmanjšanju pogostnosti odmerjanja dutasterida. Treba se je zavedati, da se v primeru zaviranja encima, že tako dolg razpolovni čas lahko še podaljša, tako da je lahko potrebnih več kot 6 mesecev sočasnega zdravljenja, preden se vzpostavi novo stanje dinamičnega ravnovesja.

Dajanje 12 g holestiramina eno uro po enkratnem odmerku 5 mg dutasterida ni vplivalo na farmakokinetiko dutasterida.

Vpliv dutasterida na farmakokinetiko drugih zdravil

V majhni dvotedenski študiji (n = 24) pri zdravih moških dutasterid (v odmerku 0,5 mg na dan) ni vplival na farmakokinetiko tamsulozina ali terazosina. Ta študija prav tako ni pokazala farmakodinamičnih interakcij.

Dutasterid ne vpliva na farmakokinetiko varfarina ali digoksina. To kaže na to, da dutasterid ne zavira/inducira encima CYP2C9 ali prenašalca P-glikoproteina. Študije interakcij *in vitro* kažejo, da dutasterid ne zavira encimov CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP3A4.

Tamsulozin

Sočasna uporaba tamsulozinijevega klorida z zdravili, ki lahko znižajo krvni tlak, vključno z anestetiki, zaviralci PDE5 in drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa₁, lahko povzroči močnejše hipotenzivne učinke. Kombinacije dutasterid/tamsulozin se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa₁.

Sočasna uporaba tamsulozinijevega klorida in ketokonazola (močan zaviralec CYP3A4) je povzročila povečanje C_{max} tamsulozinijevega klorida za 2,2-krat in povečanje AUC za 2,8-krat. Sočasna uporaba tamsulozinijevega klorida in paroksetina (močan zaviralec CYP2D6) je povzročila povečanje C_{max} tamsulozinijevega klorida za 1,3-krat in povečanje AUC za 1,6-krat. Podobno povečanje izpostavljenosti je mogoče med sočasno uporabo katerega od močnih zaviralcev CYP3A4 pričakovati pri ljudeh, ki slabo presnavljajo s CYP2D6, v primerjavi z dobrimi presnavljalci. Učinkov sočasne uporabe zaviralcev CYP3A4 in zaviralcev CYP2D6 s tamsulozinijevim kloridom niso klinično ocenili, vendar obstaja možnost bistvenega povečanja izpostavljenosti tamsulozinu (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba tamsulozinijevega klorida (0,4 mg) in cimetidina (400 mg vsakih šest ur, šest dni) je zmanjšala očistek (26 %) in povečala AUC (44 %) tamsulozinijevega klorida. Če se kombinacija dutasterid/tamsulozin uporablja v kombinaciji s cimetidinom, je potrebna previdnost.

Definitivne študije medsebojnega delovanja med tamsulozinijevim kloridom in varfarinom niso izvedli. Rezultati maloštevilnih študij *in vitro* in *in vivo* so nedokončni. Vendar pa diklofenak in varfarin lahko povečata hitrost izločanja tamsulozina. Pri sočasni uporabi varfarina in tamsulozinijevega klorida je potrebna previdnost.

Pri sočasni uporabi tamsulozinijevega klorida z atenololom, enalaprilom, nifedipinom ali teofilinom niso opazili medsebojnih učinkov. Sočasna uporaba furosemida povzroči znižanje plazemske koncentracije tamsulozina, vendar koncentracije ostanejo v normalnem območju, zato odmerjanja ni treba prilagoditi.

Diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid in simvastatin *in vitro* ne spremenijo proste frakcije tamsulozina v človeški plazmi. Prav tako tamsulozin ne spremeni prostih frakcij diazepama, propranolola, triklormetiazida in klormadinona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri ženskah je uporaba zdravila TAMLOS Combo kontraindicirana. Študij o vplivu kombinacije dutasterid/tamsulozin na nosečnost, dojenje in plodnost niso izvedli. Naslednje navedbe vsebujejo informacije, ki so na voljo za posamezni učinkovini (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Tako kot drugi zaviralci 5-alfa reduktaze tudi dutasterid zavira pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron in lahko, če se daje nosečnicam, ki nosijo plod moškega spola, zavre razvoj zunanjih spolovil ploda (glejte poglavje 4.4). V semenu moških, ki so prejeli dutasterid, so odkrili manjše količine dutasterida. Ni znano, ali lahko plodu moškega spola škoduje, če je mati izpostavljena semenu bolnika, ki se zdravi z dutasteridom (tveganje za to je največje prvih 16 tednov nosečnosti).

Tako kot pri uporabi vseh zaviralcev 5-alfa reduktaze se priporoča, da bolnik v primeru, ko je partnerka noseča ali bi lahko bila noseča, uporablja kondom in tako prepreči, da bi partnerka prišla v stik s semenom.

Uporaba tamsulozinijevega klorida pri brejih podganah in kunčjih samicah ni pokazala škodljivih učinkov na plod.

Za informacije o predkliničnih podatkih glejte poglavje 5.3.

Dojenje

Ni znano, ali se dutasterid ali tamsulozin izločata v materino mleko.

Plodnost

Poročali so, da dutasterid pri zdravih moških vpliva na lastnosti semena (zmanjšano število semenčic, zmanjšana količina semena in zmanjšana gibljivost semenčic) (glejte poglavje 5.1). Možnosti zmanjšane plodnosti moških ni mogoče izključiti.

Vplivi tamsulozinijevega klorida na število semenčic in njihovo funkcijo niso bili ovrednoteni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu kombinacije dutasterid/tamsulozin na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli, vendar pa je treba bolnikom povedati, da med jemanjem zdravila TAMLOS Combo obstaja možnost pojava simptomov, povezanih z ortostatsko hipotenzijo, na primer omotice.

4.8 Neželeni učinki

Tu predstavljeni podatki se nanašajo na sočasno uporabo dutasterida in tamsulozina iz štiriletne analize študije CombAT (CombAT – *Combination of Dutasteride and Tamsulosin*), v kateri so primerjali dutasterid v odmerku 0,5 mg in tamsulozin v odmerku 0,4 mg enkrat na dan štiri leta, uporabljena v kombinaciji ali kot monoterapija. Bioekvivalentnost kombinacije dutasterid/tamsulozin in sočasno uporabljenega dutasterida in tamsulozina je dokazana (glejte poglavje 5.2). Vključene so tudi informacije o profilu neželenih dogodkov obeh posameznih učinkovin (dutasterida in tamsulozina). Opomba: pri kombinaciji dutasterid/tamsulozin niso poročali o vseh neželenih dogodkih, zabeleženih pri vsaki posamezni učinkovini, so pa ti vključeni kot informacija za predpisovalca.

Podatki štiriletne študije CombAT so pokazali, da je bila pojavnost neželenih dogodkov, ki so bili po raziskovalčevi presoji povezani z zdravilom, v prvem, drugem, tretjem oziroma četrtem letu zdravljenja 22 %, 6 %, 4 % oziroma 2 % pri sočasnem zdravljenju z dutasteridom in tamsulozinom, 15 %, 6 %, 3

% oziroma 2 % pri monoterapiji z dutasteridom in 13 %, 5 %, 2 % oziroma 2 % pri monoterapiji s tamsulozinom. Večja pojavnost neželenih dogodkov v prvem letu zdravljenja v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, je bila posledica večje pojavnosti motenj reprodukcije, natančneje motenj ejakulacije, opaženih v tej skupini.

Neželeni dogodki, ki so bili po raziskovalčevi presoji povezani z zdravilom, zabeleženi s pojavnostjo, ki je večja ali enaka 1 %, v prvem letu zdravljenja v študiji CombAT, kliničnih študijah monoterapije BHP in študiji REDUCE so prikazani v spodnji preglednici.

Poleg tega spodaj navedeni neželeni učinki tamsulozina temeljijo na javno dostopnih informacijah. Pogostnosti neželenih dogodkov se med kombiniranim zdravljenjem lahko povečajo.

Pogostnost neželenih učinkov, ugotovljenih v kliničnih preskušanjih:

Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; zelo redki: $< 1/10.000$. Znotraj posamezne skupine glede na organski sistem so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinki	Dutasterid + tamsulozin^a	Dutasterid	Tamsulozin^c
<i>Bolezni živčevja</i>	sinkopa	-	-	redki
	omotica	pogosti	-	pogosti
	glavobol	-	-	občasni
<i>Srčne bolezni</i>	srčno popuščanje (sestavljeno izraz ¹)	občasni	občasni ^d	-
	palpitacije	-	-	občasni
<i>Žilne bolezni</i>	ortostatska hipotenzija	-	-	občasni
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	rinitis	-	-	občasni
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje	-	-	občasni
	driska	-	-	občasni
	navzea	-	-	občasni
	bruhanje	-	-	občasni
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	angioedem	-	-	redki
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	-	zelo redki
	urtikarija	-	-	občasni
	izpuščaj	-	-	občasni
	srbenje	-	-	občasni
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	priapizem	-	-	zelo redki
	impotenca ³	pogosti	pogosti ^b	-
	spremenjen (zmanjšan) libido ³	pogosti	pogosti ^b	-
	motnje ejakulacije ^{3 ^}	pogosti	pogosti ^b	pogosti
	bolezni dojk ²	pogosti	pogosti ^b	-
<i>Splošne težave in</i>	astenija	-	-	občasni

<i>spremembe na mestu aplikacije</i>				
--------------------------------------	--	--	--	--

^a Dutasterid + tamsulozin: iz študije CombAT – pogostnosti neželenih dogodkov se med zdravljenjem sčasoma zmanjšujejo, od 1. do 4. leta.

^b Dutasterid: iz kliničnih študij monoterapije BHP.

^c Tamsulozin: iz EU ključnih informacij o varnostnem profilu tamsulozina.

^d Študija REDUCE (glejte poglavje 5.1).

¹Sestavljen izraz srčno popuščanje zajema kongestivno srčno popuščanje, srčno popuščanje, popuščanje levega prekata, akutno srčno popuščanje, kardiogeni šok, akutno popuščanje levega prekata, popuščanje desnega prekata, akutno popuščanje desnega prekata, popuščanje prekatov, kardiopulmonalno popuščanje, kongestivno kardiomiopatijo.

²Vključuje občutljivost dojk in povečanje dojk.

³Ti spolni neželeni učinki so povezani z zdravljenjem z dutasteridom (vključno z monoterapijo in kombiniranim zdravljenjem s tamsulozinom). Ti neželeni učinki se lahko nadaljujejo po prenehanju zdravljenja. Vloga dutasterida pri takšnem nadaljevanju ni znana.

⁴Vključuje zmanjšano količino semena.

DRUGI PODATKI

Študija REDUCE je pokazala večjo pojavnost raka prostate z Gleasonovim indeksom 8–10 pri moških, ki so jemali dutasterid, kot pri tistih, ki so jemali placebo (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Ali je na rezultate te študije vplival učinek dutasterida na zmanjšanje volumna prostate ali drugi dejavniki, povezani s študijo, ni bilo ugotovljeno.

Naslednje je bilo opisano v kliničnih preskušanjih in med uporabo v obdobju trženja: rak dojke pri moških (glejte poglavje 4.4).

Podatki v obdobju trženja

Neželeni dogodki, opaženi med spremljanjem zdravila po začetku trženja po vsem svetu, temeljijo na spontanah postmarketinških poročilih, zato njihova dejanska pojavnost ni znana.

Dutasterid

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost: alergijske reakcije, vključno z izpuščajem, srbenjem, urtikarijo, lokaliziranim edemom in angioedemom.

Psihiatrične motnje

Neznana pogostnost: depresija.

Bolezni kože in podkožja

Občasni: alopecija (predvsem izpadanje dlak po telesu), hipertrichoza.

Motnje reprodukcije in dojk

Neznana pogostnost: bolečine v modih in oteklost mod.

Tamsulozin

Med spremljanjem zdravila v obdobju trženja so z uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa₁, vključno s tamsulozinom, povezali primere medoperacijskega sindroma ohlapne šarenice, različice sindroma majhne zenice, ki se je pojavil med operacijo katarakte (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega so v povezavi z uporabo tamsulozina poročali o atrijski fibrilaciji, aritmiji, tahikardiji, dispneji, epistaksi, zamegljenem vidu, okvari vida, multififormnem eritemu, eksfoliativnem dermatitisu, motnjah ejakulacije, retrogradni ejakulaciji, odsotnosti ejakulacije in suhosti ust. Pogostnosti dogodkov in vloge tamsulozina pri njihovem nastanku ni mogoče zanesljivo ugotoviti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju kombinacije dutasterid/tamsulozin niso na voljo. Naslednje navedbe vsebujejo informacije, ki so na voljo za posamezni učinkovini.

Dutasterid

V študijah so prostovoljci 7 dni prejeli enkratne odmerke dutasterida do 40 mg/dan (80-kratni terapevtski odmerek), kar ni povzročalo pomembnejših skrbi glede varnosti. V kliničnih študijah so preskušanci 6 mesecev prejeli dutasterid v odmerku 5 mg na dan, pri čemer razen neželenih učinkov, ki se pojavijo že pri terapevtskem odmerku 0,5 mg, niso opazili še dodatnih neželenih učinkov. Specifičnega antidota za dutasterid ni, zato je v primeru suma na preveliko odmerjanje treba zagotoviti ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje.

Tamsulozin

Poročali so o akutnem prevelikem odmerjanju tamsulozinijevega klorida v odmerku 5 mg. Opazili so akutno hipotenzijo (sistolični krvni tlak 70 mmHg), bruhanje in drisko, kar so zdravili z nadomeščanjem tekočine, bolnika pa so lahko odpustili še isti dan. V primeru akutne hipotenzije po prevelikem odmerjanju je treba zagotoviti srčno-žilno podporo. Krvni tlak in srčno frekvenco je mogoče normalizirati tako, da bolnika damo v ležeč položaj. Če to ne pomaga, se lahko uporabijo sredstva za povečanje volumna in po potrebi vazokonstriktorji. Spremljati je treba delovanje ledvic in izvajati splošne podporne ukrepe. Dializa najverjetneje ne bi koristila, ker se tamsulozin v zelo veliki meri veže na beljakovine v plazmi.

Za preprečitev absorpcije se lahko uporabijo ukrepi, kot je sprožitev bruhanja. Pri zaužitju večjih količin se lahko izvede izpiranje želodca in bolniku da aktivno oglje in osmotsko odvajalo, kot je natrijev sulfat.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil; antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, oznaka ATC: G04CA52

Dutasterid/tamsulozin je kombinacija dveh učinkovin: dutasterida, ki je dvojni zaviralec 5-alfa reduktaze (5-ARI – *5-alpha reductase inhibitor*), in tamsulozinijevega klorida, ki je antagonist adrenergičnih receptorjev alfa_{1a} in alfa_{1d}. Ti zdravili imata komplementaren mehanizem delovanja, ki hitro izboljša simptome in pretok urina ter zmanjša tveganje za akutno retenco urina in potrebo po kirurškem posegu, povezanim z BHP.

Dutasterid zavira oba izoencima 5-alfa reduktaze, tip 1 in tip 2, ki sta odgovorna za pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron (DHT). DHT je androgen, ki je primarno odgovoren za rast prostate in razvoj BHP. Tamsulozin zavira adrenergične receptorje α_{1a} in α_{1d} v stromalnih gladkih mišicah prostate in vratu mehurja. Približno 75 % receptorjev α_1 v prostati je podvrste α_{1a} .

Sočasna uporaba dutasterida in tamsulozina

Naslednje navedbe temeljijo na razpoložljivih informacijah o sočasnem zdravljenju z dutasteridom in tamsulozinom.

Dutasterid v odmerku 0,5 mg/dan (n = 1623), tamsulozin v odmerku 0,4 mg/dan (n = 1611) oziroma kombinacijo dutasterida v odmerku 0,5 mg in tamsulozina v odmerku 0,4 mg (n = 1610) so ocenjevali pri moških z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate ≥ 30 ml in vrednost PSA v razponu 1,5–10 ng/ml, v štiriletni, multicentrični, multinacionalni, randomizirani, dvojno slepi študiji vzporednih skupin. Približno 53 % preskušancev se je že kdaj zdravilo z zaviralcem 5-alfa reduktaze ali antagonistom adrenergičnih receptorjev α_1 . Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v prvih 2 letih zdravljenja je bil sprememba rezultata IPSS (IPSS – *International Prostate Symptom Score*), vprašalnika z 8 vprašanji, ki temelji na AUA-SI (AUA-SI – *American Urological Association Symptom Index*) in vsebuje dodatno vprašanje o kakovosti življenja. Sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti po 2 letih je vključeval največji pretok urina (Q_{max}) in volumen prostate. Kombinacija je dosegla značilno razliko za IPSS od 3. meseca v primerjavi z dutasteridom in od 9. meseca v primerjavi s tamsulozinom. Glede Q_{max} je kombinacija dosegla značilno razliko od 6. meseca v primerjavi z obema, tj. dutasteridom in tamsulozinom.

Kombinacija dutasterida in tamsulozina omogoča večje izboljšanje simptomov kot vsaka učinkovina sama zase. Po dveh letih zdravljenja je sočasno zdravljenje pokazalo statistično značilno prilagojeno povprečno izboljšanje točkovne ocene simptomov za -6,2 enote v primerjavi z začetkom študije.

Prilagojeno povprečno izboljšanje pretoka urina od začetka študije je bilo 2,4 ml/s pri sočasnem zdravljenju, 1,9 ml/s pri zdravljenju z dutasteridom in 0,9 ml/s pri zdravljenju s tamsulozinom. Prilagojeno povprečno izboljšanje indeksa vpliva BHP (BII – *Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index*) od začetka študije je bilo -2,1 enote pri sočasnem zdravljenju, -1,7 enote pri zdravljenju z dutasteridom in -1,5 enote pri zdravljenju s tamsulozinom.

Ta izboljšanja pretoka urina in BII so bila med sočasnim zdravljenjem statistično značilna v primerjavi z obema monoterapijama.

Zmanjšanje celotnega volumna prostate in volumna prehodne cone po dveh letih zdravljenja je bilo med sočasnim zdravljenjem statistično značilno v primerjavi z monoterapijo s samim tamsulozinom.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti po štirih letih zdravljenja je bil čas do prvega dogodka ARU ali kirurškega posega, povezanega z BHP. Po štirih letih zdravljenja je kombinirano zdravljenje statistično značilno zmanjšalo tveganje za ARU ali kirurški poseg, povezan z BHP (zmanjšanje tveganja za 65,8 %, $p < 0,001$ [95-odstotni interval zaupanja (IZ) 54,7 % do 74,1 %]), v primerjavi z monoterapijo s tamsulozinom. Pojavnost ARU ali kirurških posegov, povezanih z BHP, je do 4. leta znašala 4,2 % pri kombiniranem zdravljenju in 11,9 % pri zdravljenju s tamsulozinom ($p < 0,001$). V primerjavi z monoterapijo z dutasteridom je kombinirano zdravljenje zmanjšalo tveganje za ARU ali kirurški poseg, povezan z BHP, za 19,6 % ($p = 0,18$ [95-odstotni IZ -10,9 % do 41,7 %]). Pojavnost ARU ali kirurških posegov, povezanih z BHP, je do 4. leta znašala 5,2 % pri zdravljenju z dutasteridom.

Sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti po 4 letih zdravljenja je vključeval čas do kliničnega napredovanja bolezni (opredeljenega kot sestavljen dogodek: poslabšanja rezultata IPSS za ≥ 4 točke, z BHP povezanih dogodkov ARU, inkontinence, okužbe sečil in ledvične insuficiencie), spremembo rezultata IPSS, Q_{max} in volumen prostate. IPSS je vprašalnik z 8 vprašanji, ki temelji na AUA-SI in vsebuje dodatno vprašanje o kakovosti življenja.

Rezultati po štirih letih zdravljenja so predstavljeni spodaj:

Parameter	Časovna točka	Kombinacija	Dutasterid	Tamsulozin
ARU ali kirurški poseg, povezan z BHP (%)	pojavnost po 48 mesecih	4,2	5,2	11,9a
Klinično napredovanje* (%)	48. mesec	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (enote)	[na začetku študije] 48. mesec (sprememba od začetka študije)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q _{max} (ml/s)	[na začetku študije] 48. mesec (sprememba od začetka študije)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volumen prostate (ml)	[na začetku študije] 48. mesec (% spremembe od začetka študije)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volumen prehodne cone prostate (ml)#	[na začetku študije] 48. mesec (% spremembe od začetka študije)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BII (enote)	[na začetku študije] 48. mesec (sprememba od začetka študije)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS – 8. vprašanje (zdravstveno stanje, povezano z BHP) (enote)	[na začetku študije] 48. mesec (sprememba od začetka študije)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Vrednosti na začetku študije so povprečne vrednosti, spremembe od začetka študije pa so prilagojene povprečne spremembe.

* Klinično napredovanje je bilo opredeljeno kot sestavljen dogodek: poslabšanja rezultata IPSS za ≥ 4 točke, z BHP povezanih dogodkov ARU, inkontinence, okužbe sečil in ledvične insuficience.

Izmerjeno na izbranih mestih (13 % randomiziranih bolnikov).

a Kombinacija je po 48 mesecih dosegla značilno razliko ($p < 0,001$) v primerjavi s tamsulozinom.

b Kombinacija je po 48 mesecih dosegla značilno razliko ($p < 0,001$) v primerjavi z dutasteridom.

Dutasterid

Dutasterid v odmerku 0,5 mg/dan ali placebo sta bila ovrednotena pri 4325 moških z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate ≥ 30 ml in vrednost PSA v razponu 1,5–10 ng/ml, v treh dvoletnih, multicentričnih, multinacionalnih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih študijah primarne učinkovitosti. Študije so se nato nadaljevale z odprto podaljšano fazo do štirih let. Vsi bolniki, ki so ostali vključeni v študijo, so prejeli dutasterid v enakem odmerku, tj. 0,5 mg. Po štirih letih je ostalo v študiji 37 % bolnikov, ki so bili na začetku randomizirani v skupino s placebom, in 40 % bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z dutasteridom. Večina (71 %) od 2340 preskušancev v odprtih podaljšanjih je zaključila dve dodatni leti odprtega zdravljenja.

Najpomembnejši parametri klinične učinkovitosti so bili rezultat AUA-SI, Q_{max} ter pojavnost ARU in potreba po kirurškem posegu, povezanim z BHP.

AUA-SI je vprašalnik s 7 vprašanji, ki se nanašajo na simptome, povezane z BHP; najvišji možen rezultat je 35 točk. Na začetku študije je bil povprečen rezultat približno 17 točk. V skupini, ki je prejela placebo, se je seštevek točk po določenem obdobju zdravljenja izboljšal, in sicer po 6 mesecih v povprečju za 2,5 točke, po 1 letu v povprečju za 2,5 točke in po 2 letih v povprečju za 2,3 točke, medtem ko se je v skupini, ki je prejela dutasterid, seštevek točk po 6 mesecih zdravljenja izboljšal za 3,2 točke, po 1 letu za 3,8 točke in po 2 letih za 4,5 točke. Razlike med skupinama so bile statistično

značilne. Izboljšanje rezultata AUA-SI, doseženega v prvih 2 letih dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dvoletno odprto podaljšano fazo študij.

Največji pretok urina

Povprečna vrednost Q_{\max} na začetku študij je bila približno 10 ml/s (normalna vrednost $Q_{\max} \geq 15$ ml/s). V skupini, ki se je zdravila s placebom, se je po 1 letu zdravljenja pretok izboljšal za 0,8 ml/s in po 2 letih zdravljenja za 0,9 ml/s, medtem ko se je v skupini, ki se je zdravila z dutasteridom, po 1 letu zdravljenja pretok izboljšal za 1,7 ml/s in po 2 letih zdravljenja za 2,0 ml/s. Razlika med skupinama je bila statistično značilna od 1. do 24. meseca. Izboljšanje največjega pretoka urina, doseženo v prvih 2 letih dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dodatno dvoletno odprto podaljšano fazo študije.

Akutna retenca urina in kirurška intervencija

Po 2 letih zdravljenja je bila pojavnost ARU v skupini, ki je prejela placebo, 4,2 %, medtem ko je bila v skupini, ki je prejela dutasterid, 1,8 % (zmanjšanje tveganja za 57 %). Ta razlika je statistično značilna in pomeni, da se mora 42 bolnikov (95-odstotni IZ 30–73) zdraviti 2 leti, da se prepreči en primer ARU.

Po 2 letih je bila pojavnost kirurških posegov, povezanih z BHP, v skupini, ki je prejela placebo, 4,1 %, medtem ko je bila v skupini, ki je prejela dutasterid, 2,2 % (zmanjšanje tveganja za 48 %). Ta razlika je statistično značilna in pomeni, da se mora 51 bolnikov (95-odstotni IZ 33–109) zdraviti 2 leti, da se prepreči en kirurški poseg.

Porazdelitev poraščenosti

Učinek dutasterida na porazdelitev poraščenosti med načrtovano III. fazo ni bil posebej preučevan, vendar pa lahko zaviralci 5-alfa reduktaze zmanjšajo izpadanje ter povzročijo rast las in dlak pri osebah z moško plešavostjo (moško androgeno alopecijo).

Delovanje ščitnice

Delovanje ščitnice je bilo ovrednoteno v enoletni študiji pri zdravih moških. Koncentracije prostega tiroksina so bile med zdravljenjem z dutasteridom stabilne, medtem ko so bile koncentracije TSH v primerjavi s placebom ob zaključku enoletnega zdravljenja rahlo povišane (za 0,4 μ IU/ml).

Spremembe TSH pa se vseeno, zaradi variabilnih vrednosti TSH, niso štejele kot klinično pomembne, saj se je povprečen razpon TSH (1,4–1,9 μ IU/ml) ohranil znotraj normalnih vrednosti (0,5–5/6 μ IU/ml), vrednosti prostega tiroksina pa so bile znotraj normalnih vrednosti stabilne in podobne pri zdravljenju s placebom in dutasteridom. Škodljivega vpliva dutasterida na delovanje ščitnice niso opazili v nobeni klinični študiji.

Neoplazija dojk

V dvoletnih kliničnih preskušanjih z izpostavljenostjo dutasteridu 3374 bolnikov-let in med registracijo v dvoletni odprti podaljšani fazi študij so poročali o 2 primerih raka dojke pri moških, zdravljenih z dutasteridom, in o 1 primeru pri bolniku, ki je prejel placebo. V štiriletnih kliničnih preskušanjih CombAT in REDUCE, z izpostavljenostjo dutasteridu 17.489 bolnikov-let ter izpostavljenostjo kombinaciji dutasterida in tamsulozina 5027 bolnikov-let, v nobeni terapevtski skupini niso zabeležili primerov raka dojke.

Dve epidemiološki študiji primerov in kontrol, od katerih so eno izvedli v ZDA ($n = 339$ primerov raka dojke in $n = 6780$ kontrol) in drugo v Veliki Britaniji ($n = 398$ primerov raka dojke in $n = 3930$ kontrol) na podlagi zdravstvenih podatkovnih baz, nista pokazali povečanega tveganja za razvoj raka dojke pri moških ob uporabi zaviralcev 5-alfa reduktaze (glejte poglavje 4.4). Rezultati prve študije niso pokazali pozitivne povezave z rakom dojke pri moških (relativno tveganje pri \geq enoletni uporabi pred diagnozo raka dojke v primerjavi z $<$ enoletno uporabo: 0,70; 95-odstotni IZ 0,34, 1,45). V drugi študiji je bilo ocenjeno razmerje obetov za raka dojke v povezavi z uporabo zaviralcev 5-alfa reduktaze v primerjavi z njihovo neuporabo 1,08; 95-odstotni IZ 0,62, 1,87.

Vzročna povezava med pojavom raka dojke pri moških in dolgotrajno uporabo dutasterida ni ugotovljena.

Vpliv na plodnost moških

Učinke dutasterida v odmerku 0,5 mg/dan na lastnosti semena so preučevali pri zdravih prostovoljcih, starih od 18 do 52 let (n = 27 za dutasterid, n = 23 za placebo), med 52-tedenskim zdravljenjem in 24-tedenskim spremljanjem po zdravljenju. Od začetka študije do 52. tedna se je v skupini, ki je prejela dutasterid, skupno število semenčic zmanjšalo v povprečju za 23 %, količina semena v povprečju za 26 % in gibljivost semenčic v povprečju za 18 %. Navedene vrednosti so prilagojene glede na spremembe od začetka študije, zabeležene v skupini, ki je prejela placebo. Vplivov na koncentracijo in morfologijo semenčic niso opazili. V skupini, ki je prejela dutasterid, je po 24 tednih spremljanja po zdravljenju skupno število semenčic ostalo v povprečju za 23 % manjše kot na začetku študije. Čeprav so v vseh časovnih točkah srednje vrednosti vseh parametrov ostale znotraj normalnih vrednosti in niso dosegle predhodno določenih meril za klinično pomembno spremembo (30 %), so pri dveh osebah iz skupine, ki je prejela dutasterid, opazili, da se je od začetka študije do 52. tedna število semenčic zmanjšalo za več kot 90 %, nato pa se je med 24-tedenskim spremljanjem po zdravljenju delno popravilo. Možnosti zmanjšane plodnosti moških ni mogoče izključiti.

Srčno-žilni neželeni dogodki

V štiriletni študiji uporabe dutasterida v kombinaciji s tamsulozinom pri 4844 moških z BHP (študija CombAT) je bila pojavnost sestavljenega dogodka srčnega popuščanja v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje (14/1610, 0,9 %), večja kot pri obeh skupinah z monoterapijo, tj. z dutasteridom (4/1623, 0,2 %) in tamsulozinom (10/1611, 0,6 %).

V ločeni štiriletni študiji pri 8231 moških, starih od 50 do 75 let, s predhodno biopsijo, negativno za raka prostate, in vrednostjo PSA na začetku študije med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starih od 50 do 60 let, oziroma med 3 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starejših od 60 let (študija REDUCE), je bila pojavnost sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri preskušancih, ki so prejeli dutasterid v odmerku 0,5 mg enkrat na dan (30/4105, 0,7 %), večja kot pri tistih, ki so prejeli placebo (16/4126, 0,4 %). Post-hoc analiza te študije je pokazala večjo pojavnost sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri preskušancih, ki so sočasno prejeli dutasterid in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa₁ (12/1152, 1,0 %), kot pri tistih, ki so prejeli dutasterid brez antagonist adrenergičnih receptorjev alfa₁ (18/2953, 0,6 %), placebo in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa₁ (1/1399, < 0,1 %) ali placebo brez antagonist adrenergičnih receptorjev alfa₁ (15/2727, 0,6 %).

V metaanalizi 12 randomiziranih, s placebom ali primerjalno učinkovino nadzorovanih kliničnih preskušanjih (n = 18802), v kateri so ocenjevali tveganja za razvoj srčno-žilnih neželenih dogodkov zaradi uporabe dutasterida (v primerjavi s kontrolami), niso ugotovili doslednega statistično značilnega povečanja tveganja za srčno popuščanje (relativno tveganje 1,05; 95-odstotni IZ 0,71, 1,57), akutni miokardni infarkt (relativno tveganje 1,00; 95-odstotni IZ 0,77, 1,30) ali možgansko kap (relativno tveganje 1,20; 95-odstotni IZ 0,88, 1,64).

Rak prostate in visokostopenjski tumorji

V štiriletni študiji, v kateri so primerjali placebo in dutasterid pri 8231 moških, starih od 50 do 75 let, s predhodno biopsijo, negativno za raka prostate, in vrednostjo PSA na začetku študije med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starih od 50 do 60 let, oziroma med 3 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starejših od 60 let (študija REDUCE), so bili za 6706 preskušancev na voljo podatki o igelni biopsiji prostate (primarno zahtevani po protokolu) za analizo in določitev Gleasonovih indeksov. V študiji so raka prostate diagnosticirali 1517 preskušancem. Večina z biopsijo ugotovljenih primerov raka prostate je bila v obeh terapevtskih skupinah diagnosticirana kot nizkostopenjski tumor (Gleasonov indeks 5–6, 70 %).

Pojavnost raka prostate z Gleasonovim indeksom 8–10 je bila večja v skupini, ki je prejela dutasterid (n = 29, 0,9 %), kot v skupini, ki je prejela placebo (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). V 1. do 2. letu je bilo število preskušancev z rakom z Gleasonovim indeksom 8–10 v skupini, ki je prejela dutasterid (n =

17, 0,5 %), podobno kot v skupini, ki je prejela placebo (n = 18, 0,5 %). V 3. do 4. letu so več rakov z Gleasonovim indeksom 8–10 diagnosticirali v skupini, ki je prejela dutasterid (n = 12, 0,5 %), kot v skupini, ki je prejela placebo (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Podatki o vplivu dutasterida po več kot 4 letih uporabe pri moških s tveganjem za raka prostate niso na voljo. Delež preskušancev, ki so jim diagnosticirali raka z Gleasonovim indeksom 8–10, je bil v skupini, ki je prejela dutasterid, v vseh časovnih obdobjih preskušanja (1. do 2. leto ter 3. do 4. leto) enak (0,5 % v vsakem časovnem obdobju), medtem ko je bil v skupini, ki je prejela placebo, delež preskušancev, ki so jim diagnosticirali raka z Gleasonovim indeksom 8–10, manjši med 3. in 4. letom kot med 1. in 2. letom (< 0,1 % v primerjavi z 0,5 %) (glejte poglavje 4.4). Pojavnost raka prostate z Gleasonovim indeksom 7–10 se ni razlikovala (p = 0,81).

V dodatni dvoletni nadaljevalni študiji preskušanja REDUCE niso odkrili novih primerov raka prostate z Gleasonovim indeksom 8–10.

V štiriletni študiji BHP (CombAT), v kateri protokol ni zahteval biopsij in v kateri so vse diagnoze raka prostate temeljile na biopsijah, opravljenih zaradi nekega vzroka, so bili deleži raka z Gleasonovim indeksom 8–10 pri dutasteridu (n = 8, 0,5 %), pri tamsulozinu (n = 11, 0,7 %) in pri kombiniranem zdravljenju (n = 5, 0,3 %).

Štiri različne epidemiološke populacijske študije (od katerih sta dve temeljili na skupni velikosti populacije 174.895, ena na velikosti populacije 13.892 in ena na velikosti populacije 38.058) so pokazale, da uporaba zaviralcev 5-alfa reduktaze ni povezana ne s pojavom visokostopenjskega raka prostate ne s pojavom umrljivosti zaradi raka prostate ali s celotno umrljivostjo.

Povezava med dutasteridom in visokostopenjskim rakom prostate ni jasna.

Vplivi na spolno funkcijo

Učinke dutasterida/tamsulozina na spolno funkcijo so ocenjevali v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri spolno aktivnih moških z BHP (n = 243 za dutasterid/tamsulozin, n = 246 za placebo). V skupini s kombiniranim zdravljenjem so po 12 mesecih opazili statistično značilno (p < 0,001) zmanjšanje (poslabšanje) rezultata vprašalnika o spolnem zdravju moških (MSHQ – *Men's Sexual Health Questionnaire*). Zmanjšanje je bilo v glavnem povezano s poslabšanjem na področjih ejakulacije in splošnega zadovoljstva, ne pa s poslabšanjem na področju erekcije. Ti učinki pri udeležencih študije niso vplivali na mnenje o dutasteridu/tamsulozinu, s katerim so bili v 12-mesečnem trajanju študije statistično značilno bolj zadovoljni v primerjavi s placebom (p < 0,05). Neželeni dogodki, povezani s spolno funkcijo, so se v tej študiji pojavili v 12 mesecih zdravljenja, približno polovica od njih pa je izzvenela v 6 mesecih po zdravljenju.

Znano je, da imata kombinacija dutasterida in tamsulozina ter monoterapija z dutasteridom neželene učinke na spolno funkcijo (glejte poglavje 4.8).

Kot so opazili v drugih kliničnih študijah, vključno s študijama CombAT in REDUCE, se pojavnost neželenih dogodkov, povezanih s spolno funkcijo, ob neprekinjenem zdravljenju sčasoma zmanjšuje.

Tamsulozin

Tamsulozin poveča največji pretok urina. S sproščanjem gladkega mišičja v prostati in uretri odpravi obstrukcijo, s čimer izboljša simptome praznjenja. Izboljša tudi simptome kopičenja (*storage symptoms*), pri katerih igra pomembno vlogo nestabilnost sečnega mehurja. Ti učinki na simptome kopičenja in praznjenja se ohranijo tudi pri dolgotrajnem zdravljenju. Potreba po kirurškem posegu ali katetrizaciji se pomembno odloži.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa₁ lahko znižajo krvni tlak tako, da zmanjšajo periferni upor. V študijah s tamsulozinom niso opazili klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dokazana je bila bioekvivalentnost kombinacije dutasterid/tamsulozin in sočasne uporabe ločenih kapsul dutasterida in tamsulozina.

Bioekvivalentna študija enkratnega odmerka je bila opravljena na tešče in na poln želodec. Za tamsulozin v kombinaciji dutasterid/tamsulozin so po uporabi na poln želodec ugotovili 30 % manjšo C_{max} v primerjavi z uporabo na tešče. Hrana ni vplivala na AUC tamsulozina.

Absorpcija

Dutasterid

Po peroralni uporabi enkratnega odmerka 0,5 mg dutasterida se največje serumske koncentracije dutasterida dosežejo v 1 do 3 urah. Absolutna biološka uporabnost je približno 60 %. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost dutasterida.

Tamsulozin

Tamsulozin se absorbira iz črevesja in je skoraj v celoti biološko razpoložljiv. Hitrost in obseg absorpcije tamsulozina se zmanjšata, če je uporabljen v 30 minutah po obroku. Enakomernost absorpcije je mogoče izboljšati, če bolnik kombinacijo dutasterid/tamsulozin vzame vsak dan po istem dnevnem obroku. Tamsulozin kaže odmerku sorazmerno plazemsko izpostavljenost.

Po enkratnem odmerku tamsulozina na poln želodec doseže plazemska koncentracija tamsulozina vrh po približno šestih urah. Pri bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja, ki se doseže do petega dne večkratnega odmerjanja, je povprečna C_{max} za približno dve tretjini večja kot po enkratnem odmerku. To je bilo sicer ugotovljeno pri starejših bolnikih, vendar je mogoče enako pričakovati tudi pri mlajših bolnikih.

Porazdelitev

Dutasterid

Dutasterid ima velik volumen porazdelitve (od 300 do 500 l) in se v veliki meri veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %). Po enem mesecu vsakodnevnega odmerjanja dosežejo serumske koncentracije dutasterida 65 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, po treh mesecih vsakodnevnega odmerjanja pa približno 90 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{ss}), ki znašajo približno 40 ng/ml, se dosežejo po šestih mesecih uporabe odmerka 0,5 mg enkrat na dan. Iz seruma v seme prehaja povprečno 11,5 % dutasterida.

Tamsulozin

Pri človeku je približno 99 % tamsulozina vezanega na plazemske beljakovine. Volumen porazdelitve je majhen (približno 0,2 l/kg).

Biotransformacija

Dutasterid

Dutasterid se *in vivo* obsežno presnavlja. *In vitro* se dutasterid presnavlja s citokromoma P450 3A4 in 3A5 v tri monohidroksilirane presnovke in en dihidroksilirani presnovek.

Po peroralni uporabi dutasterida v odmerku 0,5 mg/dan in doseženem stanju dinamičnega ravnovesja se od 1,0 % do 15,4 % (povprečno 5,4 %) prejetega odmerka dutasterida izloči z blatom v nespremenjeni obliki. Preostali del se izloči z blatom v obliki štirih glavnih presnovkov, ki posamezno vsebujejo 39 %, 21 %, 7 % in 7 % z zdravilom povezanih snovi, in v obliki šestih manj pomembnih presnovkov (vsak manj kot 5 %). V človeškem urinu so prisotne le sledi dutasterida v nespremenjeni obliki (manj kot 0,1 % odmerka).

Tamsulozin

Pri ljudeh ni enantiomerne biokonverzije tamsulozinijevega klorida [R(-) izomera] v S(+) izomer. Tamsulozinijev klorid se obsežno presnavlja z encimi citokroma P450 v jetrih in manj kot 10 % odmerka se izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Vendar pa farmakokinetičnih značilnosti presnovkov pri

človeku niso določali. Rezultati *in vitro* kažejo, da sta v presnovo tamsulozina vključena CYP3A4 in CYP2D6, v manjši meri pa tudi drugi izoencimi CYP. Inhibicija jetrnih encimov, ki presnavljajo zdravilo, lahko poveča izpostavljenost tamsulozinu (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Presnovki tamsulozinijevega klorida se pred izločanjem skozi ledvice večinoma konjugirajo v glukuronid ali sulfat.

Izločanje

Dutasterid

Izločanje dutasterida je odvisno od odmerka in zdi se, da se proces lahko opiše z dvema vzporednima potema izločanja, od katerih se ena pri klinično pomembnih koncentracijah lahko zasiči, druga pa ne. Pri nizkih serumskih koncentracijah (manj kot 3 ng/ml) se dutasterid hitro izloči po obeh poteh, tako po od koncentracije odvisni kot od koncentracije neodvisni poti izločanja. Pri enkratnih odmerkih 5 mg ali manj so opazili hiter očistek in kratek razpolovni čas od 3 do 9 dni.

Pri terapevtskih koncentracijah, doseženih po ponavljajočem se odmerjanju 0,5 mg/dan, prevlada počasnejša, linearna pot izločanja, razpolovni čas pa je približno 3–5 tednov.

Tamsulozin

Tamsulozin in njegovi presnovki se večinoma izločajo z urinom; približno 9 % odmerka je v obliki nespremenjene učinkovine.

Po intravenski ali peroralni uporabi oblike s takojšnjim sproščanjem je razpolovni čas izločanja tamsulozina v plazmi od 5 do 7 ur. Farmakokinetika tamsulozina v kapsulah s prirejenim sproščanjem je uravnavana s hitrostjo absorpcije, zato je navidezni razpolovni čas izločanja tamsulozina na poln želodec približno 10 ur in v stanju dinamičnega ravnovesja približno 13 ur.

Starejši

Dutasterid

Farmakokinetiko dutasterida so ocenili pri 36 zdravih osebah moškega spola, starih od 24 do 87 let, ki so prejeli dutasterid v enkratnem odmerku 5 mg. Opazili so, da starost ni pomembno vplivala na izpostavljenost dutasteridu, razpolovni čas pa je bil pri moških, mlajših od 50 let, krajši. Razpolovni čas se statistično ni razlikoval, če so primerjali skupino z osebami, starih od 50 do 69 let, in skupino z osebami, starejšimi od 70 let.

Tamsulozin

Primerjava celotne izpostavljenosti (AUC) in razpolovnega časa tamsulozinijevega klorida med študijami kaže, da je farmakokinetično odstranjevanje tamsulozinijevega klorida pri starejših moških lahko nekoliko daljše kot pri mlajših, zdravih moških prostovoljcih. Intrinzični očistek ni odvisen od vezave tamsulozinijevega klorida na alfa₁ kisli glikoprotein (AAG – *alpha-1-acid glycoprotein*), se pa zmanjšuje s starostjo, tako da je celotna izpostavljenost (AUC) za 40 % večja pri osebah, starih od 55 do 75 let, kot pri osebah, starih od 20 do 32 let.

Okvara ledvic

Dutasterid

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko dutasterida ni bil raziskan. Ker pa se po doseženem stanju dinamičnega ravnovesja z 0,5-mg odmerkom dutasterida v človeškem urinu pojavi manj kot 0,1 % odmerka, se pri bolnikih z okvaro ledvic ne pričakuje klinično pomembnega povečanja plazemskih koncentracij dutasterida (glejte poglavje 4.2).

Tamsulozin

Farmakokinetiko tamsulozinijevega klorida so primerjali pri 6 osebah z blago do zmerno ($30 \leq$ očistek kreatinina < 70 ml/min/1,73 m²) ali zmerno do hudo ($10 \leq$ očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic in pri 6 zdravih osebah (očistek kreatinina > 90 ml/min/1,73 m²). Zaradi spremenjene vezave na AAG so ugotovili spremenjeno celotno plazemsko koncentracijo tamsulozinijevega klorida, toda nevezana (aktivna) koncentracija tamsulozinijevega klorida in intrinzični očistek sta ostala razmeroma nespremenjena.

Zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni treba prilagoditi odmerjanja kapsul tamsulozinijevega klorida. Bolnikov s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min/1,73 m²) niso preučevali.

Okvara jeter

Dutasterid

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko dutasterida ni bil raziskan (glejte poglavje 4.3). Ker se dutasterid večinoma izloča s presnovo, se pri teh bolnikih pričakujejo povečane plazemske koncentracije dutasterida in podaljšan razpolovni čas (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Tamsulozin

Farmakokinetiko tamsulozinijevega klorida so primerjali pri 8 osebah z zmerno disfunkcijo jeter (stopnji A in B po Child-Pughu) in 8 zdravih osebah. Zaradi spremenjene vezave na AAG so ugotovili spremenjeno celotno plazemsko koncentracijo tamsulozinijevega klorida, toda nevezana (aktivna) koncentracija tamsulozinijevega klorida se ni bistveno spremenila, intrinzični očistek nevezanega tamsulozinijevega klorida pa se je spremenil le zmerno (32 %). Zato pri bolnikih z zmerno disfunkcijo jeter ni treba prilagoditi odmerjanja tamsulozinijevega klorida.

Tamsulozinijevega klorida niso preučevali pri bolnikih s hudo disfunkcijo jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih študij s kombinacijo dutasterid/tamsulozin niso izvedli. Dutasterid in tamsulozinijev klorid so vsakega zase obširno raziskali v preskusih toksičnosti na živalih. Izsledki so se skladali z znanim farmakološkim delovanjem zaviralcev 5-alfa reduktaze in antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa₁. Naslednje navedbe vsebujejo informacije, ki so na voljo za posamezni učinkovini.

Dutasterid

Dosedanje študije splošne toksičnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala niso pokazale posebnega tveganja za človeka.

Študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih so pokazale zmanjšanje mase prostate in semenskih mešičkov, zmanjšanje izločanja iz akcesornih spolnih žlez in zmanjšanje pokazateljev plodnosti (povzročeno s farmakološkim učinkom dutasterida). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Če so dutasterid dajali brejim podganam in kunčjim samicam, so, tako kot pri drugih zaviralcih 5-alfa reduktaze, opazili feminizacijo plodov moškega spola. Dutasterid so odkrili v krvi samic podgan, če so se parile s samci, ki so prejeli dutasterid. Po dajanju dutasterida primatom med gestacijo in izpostavljenosti plodov moškega spola vrednostim v krvi, ki so znatno presegale tiste, do katerih lahko pride s človeškim semenom, feminizacije plodov moškega spola niso opazili. Malo je verjetno, da bi prenos dutasterida s semenom škodljivo učinkoval na plod moškega spola.

Tamsulozin

Študije splošne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebne nevarnosti za človeka, razen tistih, povezanih s farmakološkimi lastnostmi tamsulozina.

V študijah kancerogenosti na podganah in miših je tamsulozinijev klorid povečal pojavnost proliferativnih sprememb mlečnih žlez pri samicah. Te ugotovitve, ki so verjetno posledica hiperprolaktinemije in so se pojavile samo pri velikih odmerkih, ne veljajo za klinično pomembne.

Veliki odmerki tamsulozinijevega klorida so povzročili reverzibilno zmanjšanje plodnosti podganjih samcev, ki je morda posledica sprememb vsebine semena ali motenj ejakulacije. Učinkov tamsulozina na število semenčic ali njihovo funkcijo niso ovrednotili.

Dajanje tamsulozinijevega klorida brejim podganam in kunčjim samicam v odmerkih, večjih od terapevtskih, ni pokazalo škodljivih učinkov na plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ovojnica trde kapsule:

črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
želatina

Vsebina mehke kapsule dutasterida:

Pomožne snovi za sestavo polnilne raztopine:

propilenglikol monokaprilat, tip II
butilhidroksitoluen (E321)

Ovojnica mehke kapsule:

želatina
glicerol
titanov dioksid (E171)
nasičeni srednjeveržni trigliceridi
lecitin (lahko vsebuje sojino olje)

Pelete tamsulozina:

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1), 30-odstotna disperzija (vsebuje natrijev lavrilsulfat in polisorbat 80)
mikrokristalna celuloza
dibutil sebakat
polisorbat 80
koloidni hidratirani silicijev dioksid
kalcijev stearat

Črnilo:

šelak (E904)
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
koncentrirana raztopina amoniaka
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Zdravilo je treba porabiti v 90 dneh po odprtju.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz HDPE z zaporko, ki vsebuje sušilno sredstvo silikagel.
30 kapsul v 100-ml plastenki

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Dutasterid se absorbira skozi kožo, zato se je treba izogibati stiku s kapsulami, ki puščajo vsebino. Če pride do stika s kapsulami, ki puščajo vsebino, je treba prizadeto mesto takoj umiti z milom in vodo (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02708/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 5. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 9. 2020